



SYNOPSIS MORNINGLYTE

Eine randomisierte, offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid vs. einem monoklonalen Anti-CD20-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom FLIP-INDEX 2-5

EINE VON LYSA UND DER GLA DURCHGEFÜHRTE STUDIE, GESPONDERT DURCH LYSARC

✉: THE LYMPHOMA ACADEMIC RESEARCH ORGANISATION
Centre Hospitalier Lyon Sud - Bâtiment 2D - CENS-ELI
69495 PIERRE BÉNITE Cedex – Frankreich

GEHEIMHALTUNGSERKLÄRUNG

Die in diesem Dokument enthaltenen Informationen sind Eigentum der „The Lymphoma Academic Research Organisation“ (LYSARC) und werden Ihnen daher zur vertraulichen Durchsicht durch Sie, Ihre Mitarbeiter, eine zuständige Ethikkommission/eines zuständigen Prüfungsausschusses und die Aufsichtsbehörden bereitgestellt. Es wird davon ausgegangen, dass die Informationen ohne vorherige schriftliche Genehmigung von LYSARC nicht an andere weitergegeben werden, außer in dem Maße, wie es erforderlich ist, um die Einwilligung von den für die Teilnahme an der Studie infrage kommenden Personen zu erhalten.

Sponsor	LYSARC
Name der Studie	MO44842 - MorningLyte
Studientitel	Eine randomisierte, offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid vs. einem monoklonalen CD20-Antikörper in Kombination mit einer Chemotherapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom FLIP-INDEX 2-5
Identifikationsnummer (EuCT-Nummer)	2023-505436-35-00
Prüfplanversion	6.0
Entwicklungsphase	III
Studienbehandlungen	Prüfpräparat (IMP): <ul style="list-style-type: none"> - Mosunetuzumab - Lenalidomid - Rituximab i.v - Rituximab s.c. - Obinutuzumab - CHOP (Cyclophosphamid, Doxorubicin, Vincristin, Prednison) - Bendamustin

	Hilfspräparat (AxMP): <ul style="list-style-type: none"> - Tocilizumab - Methylprednisolon - Dexamethason - Paracetamol/Acetaminophen - Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin) - G-CSF (z. B. Filgrastim, Pegfilgrastim) - Allopurinol - Rasburicase - PT-Tracer (18-FDG)
Leiter der klinischen Prüfung	Prof. Franck MORSCHHAUSER (LYSA) Prof. Christian BUSKE (GLA)
Länder und Anzahl der Prüfzentren	Frankreich: 37 Prüfzentren Belgien: 8 Prüfzentren Portugal: 1 Prüfzentrum Deutschland/Österreich: 44 Prüfzentren Spanien: 16 Prüfzentren Schweiz: 9 Prüfzentren Japan: 10-12 Prüfzentren als Begleitstudie (JO45237)
Rekrutierung von Patienten	Randomisierung von 790 Patienten Diese Studie wird von LYSA in Frankreich, Belgien und Portugal, von GLA in Deutschland und Österreich sowie in Zusammenarbeit mit der SAKK in der Schweiz, GELTAMO in Spanien und in Japan als Begleitstudie (JO45237) durchgeführt. Um die Rekrutierung zu verbessern, wird LYSARC ein digitales Instrument (Klineo) einsetzen.
Rationale	<p>Bei Patienten mit follikulärem Lymphom (FL) besteht die Erstlinienbehandlung in der Regel aus einer Kombination eines monoklonalen Anti-CD20-Antikörpers (mAk) mit einer Chemotherapie auf Alkylatorbasis, häufig gefolgt von einer zweijährigen Erhaltungstherapie mit einem Anti-CD20-mAk. Trotz ermutigender Ansprechraten und Remissionszeiten kommt es bei den meisten Patienten schließlich zu einem Rezidiv. Daher besteht ein Bedarf an neuartigen Therapien zur Verbesserung der Anti-Tumor-Aktivität und zur Verlängerung der Remission bei Patienten mit bisher unbehandeltem FL. Außerdem sind diese Chemotherapieschemata mit erheblichen Kurz- und Langzeit-Toxizitäten verbunden, was den Bedarf an neuen Therapien mit einem potenziell verbesserten Sicherheitsprofil unterstreicht.</p> <p>FL ist nachweislich eines der malignen Lymphome, die am besten auf eine Immuntherapie ansprechen. Die synergistische Wirkung von Lenalidomid und Anti-CD20-Antikörpern ist gut belegt^{1,2}. Die Wirksamkeit und Sicherheit chemotherapiefreier immunmodulatorischer Therapien, die Lenalidomid mit Anti-CD20-Antikörpern kombinieren, wurde zuerst bei rezidiertem und/oder refraktärem FL^{3,4} berichtet und vor Kurzem in der Erstlinienbehandlung bestätigt.</p> <p>In der SAKK 35/10 Phase-II-Studie wurden 154 Patienten mit unbehandeltem FL, die eine systemische Therapie benötigten, entweder zu einer Rituximab-Monotherapie (8 Infusionen von 375 mg² an Tag 1 der Wochen 1, 2, 3, 4 und wiederholt am Tag 1 der Wochen 12, 13, 14 und 15) oder zu Rituximab (nach demselben Schema) in Kombination mit Lenalidomid randomisiert (Lenalidomid, oral verabreicht, 15 mg täglich, beginnend 14 Tage vor der ersten Rituximab-Gabe und kontinuierlich bis 14 Tage nach der letzten Gabe). Die Rate des vollständigen Ansprechens (CR) bzw. des unbestätigten CR (CRu) in Woche 23 war signifikant höher (vordefinierter 1-seitiger Typ-1-Fehler von 0,10) bei Patienten, die mit Rituximab plus Lenalidomid (R2)</p>

behandelt wurden, sowohl in der Intent-to-treat-Population (CR/CRu-Rate, 36 % bzw. 25 %; $p = 0,056$) als auch in der Per-Protocol-Population (CR/CRu-Rate, 40 % bzw. 27 %; $p = 0,055^5$).

An der GALEN Phase-II-Studie nahmen 100 Patienten mit bisher unbehandeltem fortgeschrittenem FL teil. Die Patienten erhielten Lenalidomid oral (20 mg) plus Obinutuzumab i.v. als Induktionstherapie (1.000 mg; sechs 28-tägige Zyklen), eine einjährige Erhaltungstherapie mit Lenalidomid (10 mg; zwölf 28-tägige Zyklen; Tage 2-22) plus Obinutuzumab (1.000 mg; alternierende Zyklen) und eine einjährige Erhaltungstherapie mit Obinutuzumab (1.000 mg; sechs 56-tägige Zyklen). Die Kombination von Obinutuzumab und Lenalidomid ergab 94 % ORR, 80 % CR (Lugano-Kriterien 2014). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 3,7 Jahren betrugen das 3-Jahres-PFS 82 % und das Gesamtüberleben 94 %. Das häufigste unerwünschte Ereignis war Neutropenie (48 % jeglicher Grad; 47 % Grad ≥ 3) mit 2 % febriler Neutropenie⁶.

In ähnlicher Weise zeigte die RELEVANCE Phase-III-Studie, dass eine chemofreie immunmodulatorische Behandlung mit Lenalidomid plus Rituximab (R2) bei 1.030 Patienten mit fortgeschrittenem, bisher unbehandeltem FL ähnlich wirksam war wie Rituximab plus Chemotherapie (R-Chemo). Bei einer medianen Nachbeobachtungszeit von 72 Monaten lag das 6-Jahres-PFS bei 60 % für R2 und 59 % für R-Chemo (HR = 1,03 [95 % CI, 0,84-1,27]). Das 6-Jahres-OS wurde in beiden Gruppen auf 89 % geschätzt. Medianes PFS und OS wurde in beiden Gruppen nicht erreicht. Das Gesamtansprechen nach Krankheitsprogression lag bei 61 % bzw. 59 %; die geschätzte 5-Jahres-Überlebensrate nach Krankheitsprogression betrug 69 % bzw. 74 % in der R2-Gruppe bzw. der R-Chemogruppe. Das Sicherheitsprofil von R2 unterscheidet sich von dem von R-Chemo und ist beherrschbar. Die häufigsten unerwünschten Ereignisse Grad 3 oder 4 waren Neutropenie (50 % bei Rituximab-Chemotherapie vs. 32 % bei Rituximab-Lenalidomid), febrile Neutropenie (7 % vs. 2 %) und Leukopenie (6 % vs. 2 %) und traten bei Rituximab plus Lenalidomid seltener auf. Somit stellt R2 eine akzeptable Chemotherapie-freie Alternative für bisher unbehandelte Patienten mit FL dar^{7,8}.

Mosunetuzumab ist ein T-Zell-rekrutierender bispezifischer Antikörper, der auf CD20-exprimierende B-Zellen abzielt. Als Einzelwirkstoff sorgt Mosunetuzumab für eine hohe CR-Rate (CRR) von 60 % und ein medianes progressionsfreies Überleben (mPFS) von 17,9 Monaten bei Patienten mit rezidiertem/refraktärem (R/R) FL, die mindestens zwei vorherige systemische Therapien erhalten haben⁹. Mosunetuzumab erhielt am 3. Juni 2022 in der EU eine bedingte Zulassung als Monotherapie für die Behandlung erwachsener Patienten mit FL, die zuvor mindestens zwei systemische Therapien erhalten haben. Die verfügbaren Daten von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid in der R/R FL-Kohorte der Studie CO41942 zeigen ein beherrschbares Sicherheitsprofil und eine viel versprechende Wirksamkeit mit einer Gesamtansprechrate (ORR) von 92 % und einer CRR von 77 %¹⁰.

Es wird davon ausgegangen, dass Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid wirksamer ist, wenn es bei Patienten verabreicht wird, die noch keine Chemotherapie erhalten haben, da die üblicherweise verwendeten Wirkstoffe schädliche Auswirkungen auf die T-Zellen haben¹¹. Diese Strategie bei der Erstlinienbehandlung von FL würde es ermöglichen, die nachteiligen Folgen des Alterns auf den T-Zell-Pool bei älteren Patienten mit späterem Rezidiv zu vermeiden.

Die Monotherapie mit Mosunetuzumab s.c. oder die Kombination mit Lenalidomid wird derzeit bei zuvor unbehandelten FL-Patienten in der BrUOG-401/ML43251 Phase-II-Studie (NCT04792502; Olszewski ASH 2022 #2890) untersucht, in der Patienten mit zuvor unbehandeltem, oder symptomatischem indolentem NHL (FL und MZL) mit

	<p>hoher Tumorlast über acht geplante Zyklen Mosunetuzumab s.c. erhalten. Patienten, die bei der Zwischenbeurteilung nach Zyklus 4 kein vollständiges Ansprechen (CR) zeigten, erhielten während der Zyklen 5-8 ebenfalls eine Lenalidomid-Augmentation (10 mg täglich). Darüber hinaus wird in der CO41942-Studie (NCT04246086) die Sicherheit und Wirksamkeit von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid (20 mg Anfangsdosis) bei zuvor unbehandeltem FL untersucht. Auf der Grundlage der verfügbaren Daten aus der Studie CO41942 R/R FL-Kohorte gibt es keine Hinweise darauf, dass Lenalidomid die Zielexposition von Mosunetuzumab verändert. Vorläufige Ergebnisse deuten darauf hin, dass die PK von Mosunetuzumab bei der Verabreichung in Kombination mit Lenalidomid ähnlich ist wie bei der Monotherapie. Darüber hinaus war das Sicherheitsprofil in der Erstlinien-FL-Kohorte von 37 Patienten beherrschbar und ohne neue Sicherheitssignale. Bei 20 Patienten (54,1 %) kam es zu einem CRS, alle mit Grad 1, mit Ausnahme eines Patienten, der ein CRS Grad 2 aufwies. Bei 26 Patienten war die Wirksamkeit auswertbar. Von den 26 Patienten der auswertbaren Wirksamkeitspopulation, von denen 24 Patienten (88,9 %) ansprachen (ORR), wiesen 22 (81,5 %) ein vollständiges metabolisches Ansprechen und 2 (7,4 %) ein teilweises metabolisches Ansprechen auf. Bei einem Patienten (3,7 %) kam es nicht zu einer Beurteilung des Ansprechens. Bei zwei Patienten (7,4 %) war die Erkrankung fortgeschritten und es wurde festgestellt, dass sie in Zyklus 1 bzw. 2 ein transformiertes FL aufwiesen. Darüber hinaus ist aufgrund seines Wirkmechanismus zu erwarten, dass Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid weniger Spätfolgen hat als die meisten Erstlinientherapien für FL.</p> <p>Alles in allem gibt es gute Gründe, ein neuartiges, chemotherapiefreies Therapieschema in einer randomisierten Studie zu untersuchen, um das Potenzial für verbesserte Behandlungsergebnisse bei Patienten mit neu diagnostiziertem follikulärem Lymphom FLIPI 2-5 zu ermitteln.</p>												
Studienziele und Endpunkte	<p><u>Primärer Endpunkt:</u> <u>Tableau de l'objectif principal et de son critère correspondant:</u></p> <table><tr><th><u>Objectif principal d'efficacité</u></th><th><u>Critère correspondant</u></th></tr><tr><td>Nachweis der Überlegenheit der Kombination aus Mosunetuzumab und Lenalidomid vs. Anti-CD20-mAk plus Chemotherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS), bei zuvor unbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom FLIPI 2-5</td><td>PFS, bewertet vom behandlungsarm-verblindeten Prüfungsausschuss (IRC), gemäß den Lugano-Kriterien 2014</td></tr></table> <p><u>Sekundäre Ziele:</u></p> <ul style="list-style-type: none">○ Vergleich der Wirksamkeit zwischen den Armen anhand der folgenden sekundären Wirksamkeitsendpunkte:<ul style="list-style-type: none">▪ Gesamtansprechrate (OR) und des vollständigen Ansprechens CR-Rate nach M6 und M12 gemäß Lugano-Kriterien 2014, beurteilt durch Prüfarzt und IRC <p>Zeitraumen für die Beantwortungsbewertungen:</p> <table><tr><th>Auswertungsfenster</th><th>Experimenteller Arm: Mosunetuzumab-Lenalidomid</th><th>Querlenker: mAb Anti-CD20 + CHOP</th><th>Kontrollarm: mAb Anti-CD20 + Bendamustin</th></tr><tr><td>M6</td><td>Bei C7 D2 8-D35 d.h. 4-5 Wochen nach C7D1</td><td>Bei C8 D4 2-D49 d.h. 6-7 Wochen nach C8D1 d.h. Ende der Induktion</td><td>Bei C6 D 49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C6D1 d.h. Ende der Induktion</td></tr></table>	<u>Objectif principal d'efficacité</u>	<u>Critère correspondant</u>	Nachweis der Überlegenheit der Kombination aus Mosunetuzumab und Lenalidomid vs. Anti-CD20-mAk plus Chemotherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS), bei zuvor unbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom FLIPI 2-5	PFS, bewertet vom behandlungsarm-verblindeten Prüfungsausschuss (IRC), gemäß den Lugano-Kriterien 2014	Auswertungsfenster	Experimenteller Arm: Mosunetuzumab-Lenalidomid	Querlenker: mAb Anti-CD20 + CHOP	Kontrollarm: mAb Anti-CD20 + Bendamustin	M6	Bei C7 D2 8-D35 d.h. 4-5 Wochen nach C7D1	Bei C8 D4 2-D49 d.h. 6-7 Wochen nach C8D1 d.h. Ende der Induktion	Bei C6 D 49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C6D1 d.h. Ende der Induktion
<u>Objectif principal d'efficacité</u>	<u>Critère correspondant</u>												
Nachweis der Überlegenheit der Kombination aus Mosunetuzumab und Lenalidomid vs. Anti-CD20-mAk plus Chemotherapie in Bezug auf das progressionsfreie Überleben (PFS), bei zuvor unbehandelten Patienten mit follikulärem Lymphom FLIPI 2-5	PFS, bewertet vom behandlungsarm-verblindeten Prüfungsausschuss (IRC), gemäß den Lugano-Kriterien 2014												
Auswertungsfenster	Experimenteller Arm: Mosunetuzumab-Lenalidomid	Querlenker: mAb Anti-CD20 + CHOP	Kontrollarm: mAb Anti-CD20 + Bendamustin										
M6	Bei C7 D2 8-D35 d.h. 4-5 Wochen nach C7D1	Bei C8 D4 2-D49 d.h. 6-7 Wochen nach C8D1 d.h. Ende der Induktion	Bei C6 D 49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C6D1 d.h. Ende der Induktion										

M12	Bei C12 D 49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C12D1 d.h. Ende der Induktion	Bei C11 D 49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C11D1	Bei C9 D 49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C9D1
-----	--	---	---

▪ Gesamtansprechrate (OR) und vollständiges Ansprechen CR-Rate bei EOT (d. h. am Ende der Erhaltungsbehandlung oder bei dauerhaftem Absetzen der Behandlung), gemäß Lugano-Kriterien 2014 (PET-CT-basiertes Ansprechen), beurteilt durch Prüfarzt und IRC

Auswertungsfenster	Experimenteller Arm: Mosunetuzumab- Lenalidomid	Querlenker: mAb Anti-CD20 + CHOP	Kontrollarm: mAb Anti-CD20 + Bendamustin
EOT/M30	Bei C21 D49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C21D1 d.h. Ende der Wartung	Bei C20 D49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C20D1 d.h. Ende der Wartung	Bei C18 D49-D56 d.h. 7-8 Wochen nach C18D1 d.h. Ende der Wartung
EOT/PTD	innerhalb von 30 Tagen nach dem PTD		

▪ Beste Gesamtansprechrate (CR oder PR) gemäß Lugano-Kriterien 2014 (PET-CT-basiertes Ansprechen), beurteilt durch Prüfarzt und IRC

▪ POD24, definiert als Rate der Krankheitsprogression (POD) innerhalb von 2 Jahren nach der Erstlinientherapie

▪ Vom Prüfarzt beurteiltes progressionsfreies Überleben

▪ Ereignisfreies Überleben (EFS) gemäß Lugano-Kriterien 2014, definiert als Zeit zwischen Randomisierung und dem Datum der/des ersten dokumentierten Krankheitsprogression/Rezidivs, Beginn einer neuen Anti-Lymphom-Behandlung oder Tod aus jeglicher Ursache

▪ Zeit bis zur nächsten Anti-Lymphom-Behandlung (TTNLT), definiert als Zeit zwischen Randomisierung und Datum der ersten dokumentierten Verabreichung einer neuen Anti-Lymphom-Behandlung

▪ Dauer des Ansprechens, definiert für Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von CR oder PR gemäß Lugano-Kriterien 2014 (PET-CT-basiertes Ansprechen), definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CMR oder PMR bis zur/zum Krankheitsprogression/Rezidiv oder Tod aus jeglicher Ursache

▪ Dauer des vollständigen Ansprechens, definiert für Patienten mit einem besten Gesamtansprechen von CR gemäß Lugano-Kriterien 2014 (PET-CT-basiertes Ansprechen), definiert als die Zeit vom ersten Auftreten von CR bis zur/zum Krankheitsprogression/Rezidiv oder Tod aus jeglicher Ursache

▪ Gesamtüberleben (OS) definiert als Zeit von der Randomisierung bis zum Tod aus jeglicher Ursache

○ Vergleich der Sicherheit zwischen beiden Armen

▪ Inzidenz und Schweregrad von UE, einschließlich SUE und UE von besonderem Interesse (AESI)

▪ Verträglichkeit, beurteilt anhand des Auftretens von Dosisunterbrechungen, Verzögerungen, Dosisreduzierungen und Abbruch der Studienbehandlung

▪ Inzidenz von sekundären Primärmalignomen (SPM)

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Beschreibung der Pharmakokinetik (PK) von Mosunetuzumab in einem Subset von mit Mosunetuzumab behandelten Patienten (n ~ 125) ○ Beschreibung von Anti-Drug-Antikörpern (ADA) gegen Mosunetuzumab in einem Subset von mit Mosunetuzumab behandelten Patienten (n ~ 125) ○ Beschreibung der Pharmakokinetik (PK) von Lenalidomid in einem Subset der mit Mosunetuzumab behandelten Patienten (n ~ 125) ○ Vergleich der gesundheitsbezogenen Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zeit bis zur Verschlechterung der körperlichen Leistungsfähigkeit, gemessen anhand des EORTC QLQ-C30 ▪ Zeit bis zur Verschlechterung der Lymphom-Symptome, gemessen mittels FACTLym LYMS (15 Fragen) <p>Explorative Ziele:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Vergleich der Wirksamkeit in Subsets wie Alter ≤ 60 vs. > 60, FLIPI 2 vs. 3-5, FLIPI 2, längster Durchmesser des längsten Lymphknotens ≤ 6 vs. > 6 cm, Geschlecht, Krankheitsstadium I-II vs. III-IV, Kontrollarm erhalten ○ Beschreibung des vom Prüfarzt lokal beurteilten PFS2, definiert als Zeit von der/dem ersten Progression/Rezidiv bis zur/zum zweiten dokumentierten Progression/Rezidiv oder Tod aus jeglicher Ursache, gemäß den Lugano-Kriterien 2014 ○ Beschreibung der nachfolgenden Linienbehandlungen ○ Beurteilung der histologischen Transformationsrate durch zentrale Überprüfung bei der ersten Progression ○ Beschreibung des OS seit POD24, definiert als Zeit ab der ersten Krankheitsprogression bei Patienten, bei denen es innerhalb von 2 Jahren nach der Erstlinientherapie zur Progression kam, und Zeit nach 2 Jahren nach Beginn der Erstlinientherapie bei anderen Patienten bis zum Tod aus jeglicher Ursache ○ Biomarker: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Überwachung der Kinetik der minimal nachweisbaren molekularen Resterkrankung (MRD), einschließlich der Rate und Dauer der MRD-Negativität ▪ Untersuchung biologischer Marker mit prädiktivem/prognostischem Wert (d. h. Analyse der Tumormikroumgebung, Mutationsprofil) ▪ Pharmakodynamische (PD) Biomarker zur Untersuchung der Aktivität der Kombination von Mosunetuzumab + Lenalidomid bei unbehandeltem FL ○ PET-Metriken (TMTV, Verbreitungsmerkmale/Radiomik/Maschinelles Lernen) ○ Veränderung des Gesundheitszustands vs. Baseline, gemessen mit dem EQ-5D-5L ○ Beurteilung der PROM mithilfe eines digitalen Tools ○ Explorative Analysen französischer Patienten auf der Grundlage der französischen Gesundheitsdatenbank: Système National des Données de Santé (SNDS)
Studiendesign	Bei dieser Studie handelt es sich um eine randomisierte, offene, internationale, multizentrische Phase-III-Studie zur Beurteilung der Wirksamkeit von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid vs. einem monoklonalem Anti-CD20 Antikörper (mAk)

plus Chemotherapie bei Patienten mit nicht vorbehandeltem follikulärem Lymphom FLIP-INDEX 2-5.

Diese Studie besteht aus einer Screening-Phase (bis zu 6 Wochen vor der Randomisierung, d. h. bis zu 45 Tage), einer Behandlungsphase (30 Monate, d. h. 125 Wochen), einer Nachbeobachtungsphase zur Sicherheit (90 Tage, d. h. 3 Monate) und einer Nachbeobachtungsphase hinsichtlich des Überlebens (bis zu 7 Jahre nach dem letzten randomisierten Patienten). Die Rekrutierung wird etwa 34 Monate dauern. Die Gesamtdauer der Studie beträgt daher etwa 10 Jahre.

Sobald ein Patient seine schriftliche Einwilligung erteilt hat, kann er an der Screening-Phase teilnehmen, die bis zu 6 Wochen vor der Randomisierung und dem Beginn der Behandlung dauern kann.

Nach Abschluss der erforderlichen Untersuchungen in der Screening-Phase und Erfüllung der Eignungskriterien werden die infrage kommenden Patienten randomisiert. Die Prüfarzte werden gebeten, kurz vor der Randomisierung anzugeben, welche der zugelassenen Immun-Chemotherapieformen sie auswählen.

Die Behandlungsphase für jeden Patienten beginnt mit der ersten Anwendung. Die Patienten erhalten die im Prüfplan festgelegten Behandlungen wie folgt:

- Bis zur Unfähigkeit, ein Ansprechen zu erreichen: nicht mindestens PMR erreichen bei Beurteilung M6 und Beurteilung M12 im Vergleich zum Ausgangswert.
- Bei Krankheitsrezidiv oder -progression.
- Bei Widerruf der Einwilligungserklärung.
- Bei nicht akzeptabler Toxizität.

Im experimentellen Arm werden die Patienten während der Induktionsphase für einen Zyklus von 3 Wochen mit Mosunetuzumab und anschließend für 11 Zyklen von 4 Wochen mit Mosunetuzumab und Lenalidomid (47 Wochen, etwa 11 Monate) und während der Erhaltungsphase für maximal 9 zusätzliche Zyklen von 8 Wochen (72 Wochen, etwa 17 Monate), bis zu etwa 125 Wochen (30 Monate) behandelt. Die Patienten sollten die Erhaltungsphase 7 bis 8 Wochen nach Beginn des letzten Induktionszyklus beginnen: bei C12 D49-56, nach Ende der Induktionsbewertung.

Im Kontrollarm werden die Patienten während der Induktionsphase für 8 oder 6 Zyklen von 3 oder 4 Wochen mit Anti-CD20-mAk + CHOP bzw. Anti-CD20-mAk + Bendamustin (24 Wochen, etwa 5 Monate) und während der Erhaltungsphase (96 Wochen, etwa 22 Monate) für maximal 12 zusätzliche Zyklen von 8 Wochen, bis zu etwa 125 Wochen (30 Monate) behandelt. Die Patienten sollten die Erhaltungsphase 6 bis 7 Wochen oder 7 bis 8 Wochen nach Beginn des letzten Induktionszyklus beginnen: bei C8 D4 2-D49 (Anti-CD20 mAb +CHOP-Arm) oder bei C6 D49-56 (Anti-CD20 mAb + Bendamustin) nach Ende der Induktionsuntersuchung. Ein Wechsel vom Kontrollarm in den experimentellen Arm ist nicht möglich.

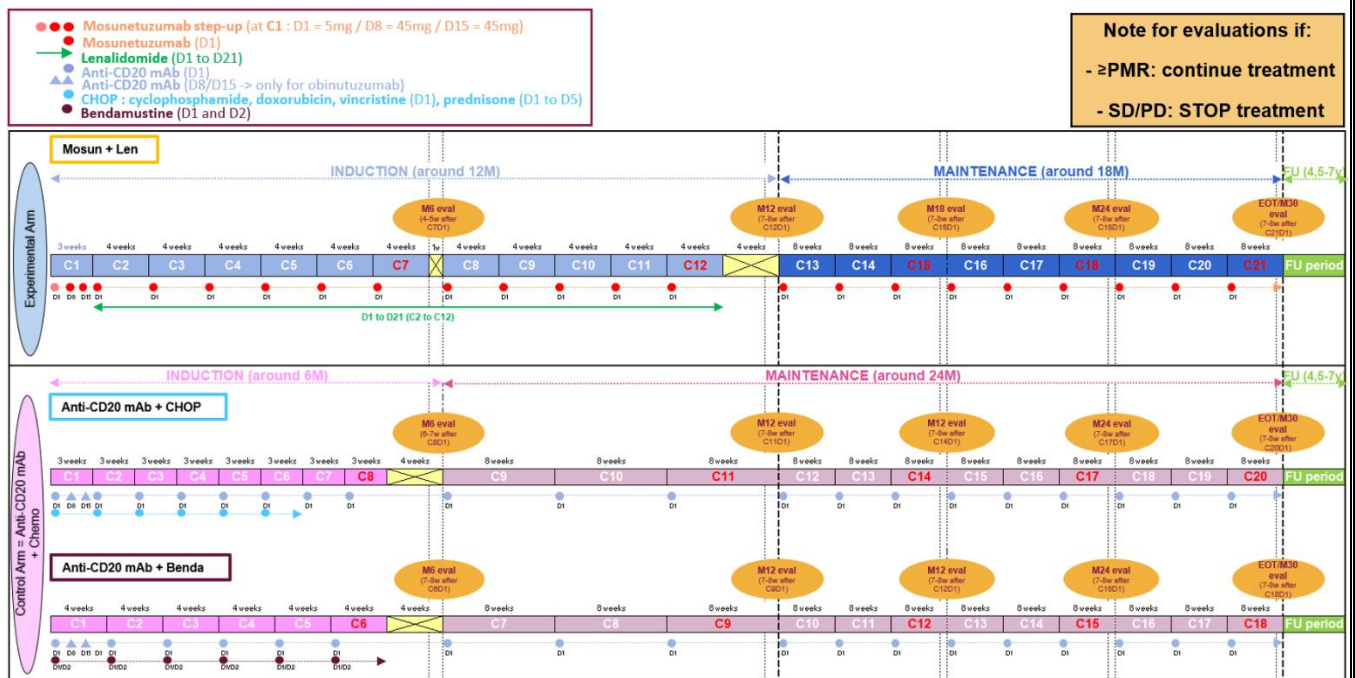
Alle randomisierten Patienten werden im Hinblick auf progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben nach demselben Zeitplan nachbeobachtet. Die Patienten werden nach Ende der Behandlung in den ersten zwei Jahren alle 3 Monate, in den

nächsten drei Jahren alle 6 Monate und dann jährlich bis zum Ende der Studie nachbeobachtet.

Die Studie wird beendet, wenn alle randomisierten Patienten mindestens 7 Jahre lang nachbeobachtet wurden (oder die Studie vorzeitig abgebrochen wurde).

Studiendesign:

Das folgende Flussdiagramm zeigt die Dauer der Studienbehandlung für den experimentellen und die Kontrollarme, die ausgeglichen sind (siehe Einzelheiten zu den Beurteilungszeitpunkten in Anlage 1: Studiendesign).



Mosun = Mosunetuzumab; Len = Lenalidomid; Anti-CD20-mAk = monoklonaler Anti-CD20-Antikörper (entweder Rituximab oder Obinutuzumab); Z = Zyklus; T = Tag; W = Woche; M = Monat; J = Jahr; EOT = Behandlungsende; FU = Follow-up (Nachbeobachtung)

Experimenteller Arm:

*Mosunetuzumab-Lenalidomid

Der experimentelle Arm umfasst die subkutane (s.c.) Verabreichung von Mosunetuzumab in Kombination mit oral (p.o.) verabreichtem Lenalidomid und ist wie folgt in zwei Teile unterteilt:

Induktion (Z1 bis Z12)

Z1 ist ein 3-wöchiger Zyklus mit Mosunetuzumab allein (Step-up-Dosierung: 5 mg an Tag 1; 45 mg an Tag 8; und 45 mg an Tag 15 per s.c.-Injektion).

Z2 bis Z12 sind 4-wöchige Zyklen von Mosunetuzumab (45 mg an Tag 1 per s.c.-Injektion) in Kombination mit Lenalidomid (p.o. täglich an T1-21). Lenalidomide starting dose is based on patient's creatinine clearance (please refer to section 9.2).

Tritt bei einem Patienten eine Toxizität auf, die eine Unterbrechung der Mosunetuzumab s.c.-Behandlung für > 7 Tage zwischen C1D1 und C1D8 erforderlich macht, muss der Patient die 5-mg-Dosis (zusätzliche Dosis) vor der Wiederaufnahme des geplanten Behandlungsschemas 7 Tage nach Verabreichung: 2 x 45 mg Dosen Monotherapie (im Abstand von 7 Tagen) vor Beginn von C2 wiederholen.

Wenn die Unterbrechung zwischen C1D8 und C1D15 > 7 Tage beträgt, wenden Sie sich bitte an den Sponsor.

Wenn ein Induktionszyklus um 2 Wochen oder länger von Z2 bis Z12 verzögert wird (d. h. eine Behandlungsunterbrechung von mehr als 6 Wochen), muss der Patient eine neue Step-up-Dosierung mit Mosunetuzumab s.c. 5 mg an Tag 1 und 45 mg an Tag 8 des ersten Induktionszyklus nach der Dosisverzögerung erhalten (Step-up-Dosierung bei Z2 obligatorisch, empfohlen von Z3 bis Z12). Wenn die Unterbrechung > 7 Tage zwischen der Step-up-Dosis und der vollen Dosis beträgt, wenden Sie sich bitte an den Sponsor.

Die Patienten müssen bei der M6-Beurteilung (PET-CT-basiertes Ansprechen) den Grenzwert der klinischen Aktivität von mindestens partiellem metabolischem Ansprechen (PMR) erreichen, um die Induktionsbehandlung fortzusetzen (d. h. Z8 bis Z12).

Erhaltung (Z13 bis Z21)

Patienten, die bei der M12-Beurteilung, d. h. nach Z12 (PET-Beurteilung), eine PMR aufweisen, erhalten dann Mosunetuzumab 45 mg zur Erhaltung alle 8 Wochen für insgesamt 9 Zyklen (72 Wochen; d. h. Z13 bis Z21).

Wenn ein Erhaltungszyklus um 2 Wochen (d. h. eine Behandlungsunterbrechung von mehr als 10 Wochen) oder mehr verzögert wird, muss der Patient eine neue Step-up-Dosierung mit Mosunetuzumab s.c. 5 mg an Tag 1 und 45 mg an Tag 8 des ersten Erhaltungszyklus nach der Dosisverzögerung erhalten. Wenn die Unterbrechung > 7 Tage zwischen der Step-up-Dosis und der vollen Dosis beträgt, wenden Sie sich bitte an den Sponsor.

Z13 muss 7 bis 8 +/-1 Wochen nach Z12D1 durchgeführt werden.

In diesem Arm werden Patienten, die den Grenzwert für die klinische Aktivität von mindestens PMR (im Vergleich zu Baseline) bei der M12-Beurteilung (PET-Beurteilung) nicht erreichen, aus der Studienbehandlung abbrechen und auf PFS und Überleben nachbeobachtet. Bei Patienten, die aufgrund von Toxizität oder aus anderen Gründen als dem Nichterreichen einer PMR aus der Studienbehandlung ausscheiden, werden PFS und Überleben nachbeobachtet.

Kontrollarme:

Bei den monoklonalen Anti-CD20-Antikörpern kann es sich entweder um Rituximab oder Obinutuzumab handeln, je nachdem, wie sich die Prüfarzte vor der Randomisierung für den jeweiligen Patienten entscheiden. Biosimilar-Produkte sind in der Studie nicht zugelassen.

***G-CHOP**

Induktion (Z1 bis Z8)

Z1 ist ein 3-Wochen-Zyklus von:

- Obinutuzumab als Markenprodukt, intravenös verabreicht an Tag 1, Tag 8 und Tag 15.
- CHOP intravenös verabreicht (Prednison bis Tag 5) an Tag 1 (die Dosierungen können je nach Praxis des Prüfzentrums angepasst werden)
- Bei follikulärem Lymphom ist es nicht erforderlich, die erste Marken-Obinutuzumab-Dosis zu teilen.

Z2 bis Z6 ist ein 3-Wochen-Zyklus von:

- Obinutuzumab als Markenprodukt, intravenös verabreicht an jedem Tag 1.
- CHOP intravenös an jedem Tag 1 (Prednison bis Tag 5) in der Standarddosis verabreicht (die Dosierungen können je nach Praxis des Prüfzentrums angepasst werden)

Z7 bis Z8 ist ein 3-Wochen-Zyklus von:

- Obinutuzumab als Markenprodukt, allein verabreicht

Erhaltung (Z9 bis Z20)

Patienten, die bei der M6-Beurteilung, d. h. nach Z8 (PET-CT-basiertes Ansprechen), eine PMR oder CMR aufweisen, erhalten dann alle 8 Wochen das Obinutuzumab-Markenprodukt für insgesamt 12 Zyklen, d. h. 96 Wochen, von Z9 bis Z20.

Z9 muss 6 bis 7 Wochen nach Z8D1 durchgeführt werden.

***R-CHOP**

Induktion (Z1 bis Z8)

Z1 ist ein 3-Wochen-Zyklus von:

- Rituximab als Markenprodukt, intravenös verabreicht an Tag 1
- CHOP intravenös an Tag 1 (Prednison bis Tag 5) in der Standarddosis verabreicht (die Dosierungen können je nach Praxis des Prüfzentrums angepasst werden)

Z2 bis Z6 ist ein 3-Wochen-Zyklus von:

- Rituximab als Markenprodukt, subkutan verabreicht, wenn während Z1 keine infusionsbedingte Reaktion (IRR) Grad 3 oder 4 auftritt; andernfalls sollte zusätzliches Marken-Rituximab intravenös verabreicht werden. Bei Nichtvorliegen einer IRR Grad 3 oder 4, sollte für die nachfolgenden Injektionen subkutan Marken-Rituximab verwendet werden.
- CHOP, intravenös verabreicht an jedem Tag 1 in der Standarddosis (die Dosierungen können je nach Praxis des Prüfzentrums angepasst werden)

Z7 bis Z8 ist ein 3-Wochen-Zyklus von:

- Rituximab als Markenprodukt allein verabreicht

Erhaltung (Z9 bis Z20)

Patienten, die bei der M6-Bewertung nach Z8 mindestens PMR aufweisen (PET-CT-basiertes Ansprechen), erhalten dann Marken-Rituximab s.c. alle 8 Wochen für insgesamt 12 Zyklen, d. h. 96 Wochen, von Z9 bis Z20.

Z9 muss 6 bis 7 Wochen nach Z8D1 durchgeführt werden.

***G-Benda**

Induktion (Z1 bis Z6)

Z1 ist ein 4-Wochen-Zyklus von:

- Obinutuzumab als Markenprodukt, intravenös verabreicht an Tag 1, Tag 8 und Tag 15.
- Bendamustin, intravenös an Tag 1 und Tag 2 in der Standarddosis verabreicht (die Dosierungen können entsprechend der Praxis des Prüfzentrums angepasst werden, wenn dies medizinisch angezeigt ist).
- Bei follikulärem Lymphom ist es nicht erforderlich, die erste Marken-Obinutuzumab-Dosis zu teilen.

Z2 bis Z6 ist ein 4-Wochen-Zyklus von:

- Obinutuzumab als Markenprodukt, intravenös an jedem Tag 1 verabreicht,
- Bendamustin, intravenös an Tag 1 und Tag 2 in der Standarddosis verabreicht (die Dosierungen können je nach Praxis des Prüfzentrums angepasst werden).

Erhaltung (Z7 bis Z18)

Patienten, die bei der M6-Beurteilung nach Z6 eine PMR aufweisen (PET-CT-basiertes Ansprechen), erhalten dann Obinutuzumab alle 8 Wochen für insgesamt 12 Zyklen, d. h. 96 Wochen, von Z7 bis Z18. Z7 muss 7 bis 8 Wochen nach Z6D1 durchgeführt werden.

*R-Benda

Induktion (Z1 bis Z6)

Z1 ist ein 4-Wochen-Zyklus von:

- Rituximab als Markenprodukt, intravenös verabreicht an Tag 1.
- Bendamustin, intravenös an Tag 1 und Tag 2 in der Standarddosis verabreicht (die Dosierungen können entsprechend der Praxis des Prüfzentrums angepasst werden, wenn dies medizinisch angezeigt ist).

Z2 bis Z6 ist ein 4-Wochen-Zyklus von:

- Rituximab als Markenprodukt, subkutan verabreicht, wenn während Z1 keine infusionsbedingte Reaktion (IRR) Grad 3 oder 4 auftritt; andernfalls sollte zusätzliches Marken-Rituximab intravenös verabreicht werden. Bei Nichtvorliegen einer IRR Grad 3 oder 4, sollte für die nachfolgenden Injektionen subkutanes Marken-Rituximab verwendet werden.
- Bendamustin, an Tag 1 und Tag 2 in der Standarddosis intravenös verabreicht (die Dosierungen können je nach Praxis des Prüfzentrums angepasst werden).

Erhaltung (Z7 bis Z18)

Patienten, die bei der M6-Beurteilung nach Z6 eine PMR (PET-CT-basiertes Ansprechen) aufweisen, erhalten dann Rituximab als Markenprodukt s.c. alle 8 Wochen für insgesamt 12 Zyklen, d. h. 96 Wochen, von Z7 bis Z18.

Z7 muss 7 bis 8 Wochen nach Z6D1 durchgeführt werden.

In diesen vier Modalitäten von Kontrollarmen werden Patienten, die den Grenzwert der klinischen Aktivität von mindestens PMR (PET-Beurteilung) bei der M6-Beurteilung und bei der M12-Beurteilung (im Vergleich zu Baseline) nicht erreichen, aus der Studienbehandlung abbrechen und auf PFS und Überleben nachbeobachtet. Bei Patienten, die aufgrund von Toxizität oder aus anderen Gründen als dem Nichterreichen einer PMR aus der Studienbehandlung ausscheiden, werden PFS und Überleben nachbeobachtet.

Behandlungen

Prüfpräparat (IMP):

*Experimenteller Arm:

Mosunetuzumab-Lenalidomid	Art der Anwendung	Dosis	Tage
Mosunetuzumab	s.c.	5 mg (Step-up-Dosierung) 45 mg 45 mg 45 mg	Tag 1 von Z1 Tag 8 und Tag 15 von Z1, Tag 1 von Z2 bis Z12, Tag 1 von Z13 bis Z21
Lenalidomid	p.o.	Die Anfangsdosis von Lenalidomid richtet sich	Tag 1 bis Tag 21 von Z2 bis Z12

nach der Kreatinin- Clearance des Patienten (siehe Abschnitt 9.2)
--

Bei einer Behandlungsunterbrechung von mehr als 4 Wochen wenden Sie sich bitte an den Sponsor.

***Kontrollarm:** Patienten, die in den Kontrollarm randomisiert wurden, erhalten je nach Wahl des Prüfarztes EINE der folgenden Behandlungen:

-Anti-CD20-mAk - CHOP:

Anti-CD20-mAk - CHOP	Art der Anwendung	Dosis	Tage
Anti-CD20-mAk: - entweder Marken- Obinutuzumab	i.v.	1.000 mg*	Tag 1, Tag 8, Tag 15 von Z1 Tag 1 von Z2 bis Z8 Tag 1 von Z9 bis Z20
- oder Marken- Rituximab	i.v. s.c.	375 mg/m ² 1.400 mg ab Z2 erlaubt	Tag 1 von Z1 Tag 1 von Z2 bis Z8 Tag 1 von Z9 bis Z20
Cyclophosphamid [#]	i.v.	750 mg/m ²	Tag 1 von Z1 bis Z6
Doxorubicin [#]	i.v.	50 mg/m ²	Tag 1 von Z1 bis Z6
Vincristin	i.v.	1.4 mg/m ² (Begrenzung siehe unten [§])	Tag 1 von Z1 bis Z6
Prednison	p.o.	100 mg/Tag	Tag 1 bis Tag 5 von Z1 bis Z6

i.v. = intravenös; p.o. = oral; s.c. = subkutan

Verabreichung gemäß den lokalen institutionellen Richtlinien.

Hinweise zur Zubereitung, Verabreichung und Lagerung finden Sie in der jeweiligen Packungsbeilage:

*Bei Obinutuzumab, Rituximab und Prednison sollten keine Dosisanpassungen vorgenommen werden.

[#]Bei der Chemotherapie kann die Dosierung angepasst werden, wenn sich das Körpergewicht im Vergleich zum Ausgangswert stark verändert (10 %), was zu einer BSA-Änderung führt

[§]Die Vincristin-Dosis wird auf 2 mg begrenzt. Bei Patienten, die älter als 70 Jahre sind, wird die Vincristin-Dosis auf 1 mg begrenzt.

-Anti-CD20-mAk - Bendamustin:

Anti-CD20-mAk - Bendamustin	Art der Anwendung	Dosis	Tage
CD20-Ak: - entweder Marken-Obinutuzumab	i.v.	1.000 mg*	Tag 1, Tag 8, Tag 15 von Z1 Tag 1 von Z2 bis Z6 Tag 1 von Z7 bis Z18
- oder Marken-Rituximab	i.v. s.c.	375 mg/m ² 1.400 mg ab Z2 erlaubt	Tag 1 von Z1 Tag 1 von Z2 bis Z6 Tag 1 von Z7 bis Z18
Bendamustin [#]	i.v.	90 mg/m ²	Tag 1 und Tag 2 von Z1 bis Z6

i.v. = intravenös; p.o. = oral; s.c. = subkutan

Verabreichung gemäß den lokalen institutionellen Richtlinien.

Hinweise zur Zubereitung, Verabreichung und Lagerung finden Sie in der jeweiligen Packungsbeilage:

*Bei Anti-CD20-mAk sollten keine Dosierungsanpassungen vorgenommen werden.

#Bei der Chemotherapie kann die Dosierung angepasst werden, wenn sich das Körpergewicht im Vergleich zum Ausgangswert stark verändert (10 %), was zu einer BSA-Änderung führt.

Bei einer Behandlungsunterbrechung von mehr als 4 Wochen wenden Sie sich bitte an den Sponsor.

***Tocilizumab:**

Tocilizumab, intravenöse Verabreichung. Bei Patienten, die eine Behandlung eines CRS erfordern, sollte Tocilizumab in einer Dosis von 8 mg/kg intravenös verabreicht werden (nicht mehr als 800 mg pro Infusion). Wenn nach der ersten Dosis keine klinische Verbesserung der Anzeichen und Symptome des CRS eintritt, kann eine zweite Dosis im Abstand von mindestens 8 Stunden verabreicht werden (maximal 2 Dosen pro CRS-Ereignis). Innerhalb jedes Zeitraums von 6 Wochen der Behandlung mit Mosunetuzumab sollte die Gesamtzahl der Tocilizumab-Dosen 3 Dosen nicht überschreiten.

Relevante prophylaktische Maßnahmen:**1) Infektionsprophylaxe*****Allgemeine Infektionsprophylaxe**

Eine Infektionsprophylaxe gegen Virus-, Pilz-, Bakterien- oder Pneumocystis-Infektionen ist zulässig und sollte entsprechend der institutionellen Praxis oder der Präferenz des Prüfarztes auf der Grundlage der individuellen Risikofaktoren des Patienten durchgeführt werden. Patienten in Ländern, in denen prophylaktische Antiviren-Medikamente gegen eine Hepatitis-B-Reaktivierung zum Standard gehören, können prophylaktisch behandelt werden.

***Prophylaxe opportunistischer Infektionen**

Die Patienten sollten eine Prophylaxe opportunistischer Infektionen gemäß den lokalen Leitlinien erhalten:

- Prophylaxe der Pneumocystis jirovecii-Infektion mit Trimethoprim/Sulfamethoxazol nach Ermessen des Arztes
- und eine antivirale Prophylaxe mit Valaciclovir wird dringend empfohlen (400 oder 500 mg BID, je nach Land).

***Anti-SARS-CoV-2-Prophylaxe und Impfung**

Die Verabreichung einer Anti-SARS-CoV-2-Prophylaxe, sofern verfügbar, sollte für alle Patienten vor Beginn der Studie in Betracht gezogen werden. Der beste Zeitpunkt für die Verabreichung (d. h. vor Beginn der Studienbehandlung oder während der Studie) sollte im Ermessen des Prüfarztes liegen.

Wenn COVID-19-Impfstoffe während der Studienbehandlung verabreicht werden, sollte die Impfung nach Abschluss der Mosunetuzumab Step-up-Dosierung und mindestens eine Woche nach Verabreichung der Mosunetuzumab-Zieldosis erfolgen. Bei nachfolgenden Behandlungszyklen nach Verabreichung der Zieldosis der Studienbehandlung können die COVID-19-Impfstoffe mindestens eine Woche vor oder nach der Verabreichung von Mosunetuzumab verabreicht werden.

COVID-19-Impfstoffe (zugelassen, nicht lebend), einschließlich Booster-Impfstoffe für neue Varianten, werden für alle Patienten dringend empfohlen.

Faktoren, die Prüfarzte bei der individuellen Entscheidungsfindung für Patienten, die Mosunetuzumab erhalten, berücksichtigen sollten:

- Allgemeiner Zustand des Patienten und Schwere/Ausmaß der Grunderkrankung
- Potenzielle Risiken im Zusammenhang mit einer SARS-CoV-2-Infektion und potenzieller Nutzen und Risiken der COVID-19-Impfung
- Epidemiologie der SARS-CoV-2-Infektion am Wohnort des Patienten

2) Hämatopoetische Wachstumsfaktoren

Bei mit all diesen Therapien behandelten Patienten wurden Zytopenien Grad 3 oder 4 (Neutropenie, Thrombozytopenie und Anämie) berichtet.

***G-CSF**

Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktoren (G-CSF) sind bei Neutropenie Grad 2 zulässig und werden bei Neutropenie Grad 3 empfohlen ($0.5 - 0.9 \times 10^9/L$) und Grad 4 ($< 0.5 \times 10^9/L$) und febriler Neutropenie jeden Grades empfohlen, wenn dies nach der lokalen Praxis klinisch angemessen ist (insbesondere für den Kontrollarm mit G-CHOP).

***Erythropoese-stimulierende Substanzen (ESA)**

ESA könnte verwendet werden, wenn dies je nach lokaler Praxis und Behandlungsarm klinisch angemessen ist (da ESA das Risiko einer TVT bei mit Lenalidomid behandelten Patienten erhöhen kann).

3) Andere Prophylaxe-Maßnahmen

Thrombozyten- und Erythrozytentransfusionen sind je nach Bedarf zulässig.

Mosunetuzumab wird in einer Umgebung verabreicht, in der sofortiger Zugang zu geschultem Personal für die Intensivversorgung und zu Einrichtungen besteht, die für das Management medizinischer Notfälle ausgerüstet sind.

Patienten, die die **Mosunetuzumab-Lenalidomid**-Kombination erhalten, müssen nicht im Krankenhaus behandelt werden. Obwohl ein Krankenhausaufenthalt nicht vorgeschrieben ist, sollte der Prüfarzt die Notwendigkeit eines Krankenhausaufenthalts aktiv beurteilen, und die Patienten sollten stationär aufgenommen werden, wenn dies klinisch angezeigt ist. Neurologische Beratungsdienste sollten jederzeit zur Verfügung stehen, um etwaige neurologische Nebenwirkungen der Mosunetuzumab-Behandlung zu behandeln, und nephrologische Beratungsdienste mit akuten Dialysekapazitäten sollten ebenfalls jederzeit zur Verfügung stehen, um etwaige Nierentoxizitäten zu behandeln, die mit dem Tumorlysesyndrom (TLS) einhergehen könnten.

Eine Prämedikation mit Paracetamol (650-1.000 mg oral), Diphenhydramin (50 bis 100 mg intravenös oder oral) und Kortikosteroiden mindestens 30 Minuten vor Beginn jeder **Anti-CD20-mAk- oder Mosunetuzumab-Injektion** kann Infusionsreaktionen abschwächen.

Prophylaxe von tiefen Venenthrombosen (TVT) bei Patienten, die mit Lenalidomid behandelt werden (solange Lenalidomid verabreicht wird):

Für den experimentellen Arm wird eine Thromboseprophylaxe empfohlen, die entsprechend der lokalen Praxis durchgeführt wird (täglich niedrig dosiertes Aspirin (75-100 mg es sei denn, der Proband hat bereits eine Prophylaxe durch ein neuartiges orales Antikoagulans) oder gemäß dem institutionellen Standard während der Lenalidomid-Behandlung und bis 28 Tage nach der letzten Dosis von Lenalidomid). Patienten, die Aspirin nicht vertragen, bei denen in der Vorgeschichte Thromboembolien aufgetreten sind und bei denen ein hohes Thromboembolierisiko besteht, sollten Warfarin oder niedermolekulares Heparin oder ein neuartiges orales Antikoagulans entsprechend der institutionellen Praxis erhalten.)

Prämedikation und Prophylaxe des Zytokinfreisetzungssyndroms (Cytokine Release Syndrome, CRS):

Für jede Dosis von Mosunetuzumab in Zyklus 1 ist eine Prämedikation mit Antihistaminika, Antipyretika und Kortikosteroiden vorgeschrieben, um die Schwere der Symptome eines möglichen CRS zu verhindern bzw. zu verringern.

Bei der Verabreichung von Mosunetuzumab über den 2. Zyklus hinaus ist die CRS-Prophylaxe mit Kortikosteroiden, Antihistaminika und Antipyretika optional, es sei denn, bei der vorherigen Verabreichung von Mosunetuzumab ist ein CRS aufgetreten; in diesem Fall wird sie uneingeschränkt empfohlen.

Eine Kortikosteroidprophylaxe bestehend aus 20 mg Dexamethason (bevorzugt) oder 80 mg Methylprednisolon, muss oral oder intravenös vor jeder Mosunetuzumab-Dosis während Zyklus 1 (mindestens 1 Stunde vor der Verabreichung) verabreicht werden. Die Verabreichung einer Kortikosteroidprophylaxe kann nach Ermessen des Prüfarztes für Zyklus 2 und darüber hinaus optional erfolgen. Tritt jedoch bei einem Patienten nach vorheriger Verabreichung von Mosunetuzumab ein CRS auf, muss bei den nachfolgenden Dosen eine Prämedikation mit Kortikosteroiden erfolgen, bis keine

	<p>weiteren CRS-Ereignisse mehr beobachtet werden. Die Verwendung eines alternativen Kortikosteroidpräparats (z. B. aufgrund der Nichtverfügbarkeit von Dexamethason oder Methylprednisolon) oder einer alternativen Dexamethasondosis sollte zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie mit dem Sponsor abgestimmt werden.</p> <p><u>Nicht zulässige Substanzen:</u></p> <p>Die folgenden Begleitmedikamente sind während der gesamten Studiendauer ausdrücklich ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Andere Krebstherapien als die Prüfpräparate, einschließlich Chemotherapie, begleitende Strahlentherapie oder andere investigative Therapien, einschließlich zielgerichteter niedermolekularer Substanzen. 2. Attenuierte Lebendimpfstoffe- 3. Andere investigative Therapien oder Produkte. <p><u>Begleitende Behandlungen/Verfahren:</u></p> <p>Begleitbehandlungen/-verfahren müssen im eCRF ab 8 Tagen vor der Studienbehandlung, zu jedem Zeitpunkt während der Studie und bis zu 30 Tage nach der letzten Verabreichung des Prüfpräparats (oder über diese 30 Tage hinaus, wenn die Behandlung zum Management von SUE/UE erfolgt) erfasst werden.</p>
Einschlusskriterien	<p>Die Patienten müssen alle folgenden Kriterien erfüllen, um an der Studie teilnehmen zu können:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Patienten mit histologisch nachgewiesenem, zuvor unbehandeltem CD20+ follikulärem Lymphom Grad 1, 2 oder 3a (einschließlich Patienten, die bis zu 10 Jahre nach der Erstdiagnose beobachtet wurden), wie von den Prüfern gemäß der WHO-Klassifikation 2016¹² beurteilt, oder mit klassischem follikulärem Lymphom gemäß der WHO-Klassifikation 2022¹³. Diagnostisches Gewebe muss für die zentrale Pathologieüberprüfung, für explorative Endpunkte und für die Verwendung sekundärer Daten zur Verfügung stehen. <i>(Patienten mit einer absoluten Lymphozytenzahl > 20 G/l müssen vor dem Screening/Einschluss mit dem Sponsor besprochen werden).</i> 2. FLIPI 2-5. 3. Alle Ann-Arbor-Stadien (einschließlich Stadium I, wenn FLIPI \geq 2). 4. Patient muss behandlungsbedürftig sein, was durch mindestens <u>eines</u> der folgenden Kriterien belegt wird: <ul style="list-style-type: none"> • Voluminöse Erkrankung definiert als: <ul style="list-style-type: none"> • Eine nodale oder extranodale Masse/Läsion mit einem größten Durchmesser von > 7 cm, oder • Beteiligung von mindestens 3 nodalen oder extranodalen Manifestationen (jede mit einem Durchmesser von > 3 cm) • Vorhandensein von mindestens einem der folgenden B-Symptome: <ul style="list-style-type: none"> • Fieber (> 38°C) unklarer Ätiologie • Nachtschweiß • Gewichtsverlust von mehr als 10 % innerhalb der letzten 6 Monate • Symptomatische Splenomegalie

	<ul style="list-style-type: none"> • Symptomatische Läsion: schmerzhaftes Läsion und/oder ein jegliches Kompressionssyndrom (zum Beispiel u. a. ureteral, orbital, gastrointestinal) • Eine der folgenden Zytopenien aufgrund eines Lymphoms: <ul style="list-style-type: none"> • Hämoglobin < 10 g/dl (6,25 mmol/l) • Thrombozyten < $100 \times 10^9/l$ oder • absolute Neutrophilenzahl (ANC) < $1,5 \times 10^9/l$ • Seröser Pleura- oder Peritonealerguss (unabhängig vom Zellgehalt) • $\beta 2$-Mikroglobulin > ULN oder LDH > ULN (item nicht anwendbar für Deutschland) <p>5. Mindestens eine bi-dimensional messbare nodale Läsion, definiert als > 1,5 cm in der längsten Abmessung, oder mindestens eine bi-dimensional messbare extranodale Läsion, definiert als > 1,0 cm in der längsten Abmessung (und FDG-avide Läsion).</p> <p>6. Patienten, die die Patienteninformation und Einwilligungserklärung vor den studienspezifischen Untersuchungen/Verfahren verstanden und freiwillig unterschrieben und datiert haben.</p> <p>7. Alter > 18 Jahre zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der Patienteninformation und Einwilligungserklärung.</p> <p>8. ECOG-Leistungsstatus 0 bis 2.</p> <p>9. Geschätzte Lebenserwartung mindestens 3 Monate.</p> <p>10. Angemessene hämatologische Funktion innerhalb von 28 Tagen vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung, einschließlich:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Absolute Neutrophilenzahl (ANC) $\geq 1 \times 10^9/l$ • Thrombozytenzahl $\geq 75 \times 10^9/l$, oder $\geq 30 \times 10^9/l$ bei Knochenmarkinfiltration oder Splenomegalie • Hämoglobin $\geq 8,0$ g/dl (5 mmol/l), es sei denn, es liegt eine Knochenmarkinfiltration oder Splenomegalie vor. Transfusion ist vor Beginn der Behandlung erlaubt (kein vorgeschriebenes Zeitfenster) <p>11. Normale Laborwerte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemessene oder geschätzte Kreatinin-Clearance ≥ 40 ml/min, berechnet nach institutioneller Standardmethode (MDRD oder Cockcroft-Gault) • AST oder ALT $\leq 2,5 \times$ ULN, außer bei Patienten mit nachgewiesener Lymphombeteiligung von Leber oder Bauchspeicheldrüse $\leq 5 \times$ ULN Gesamtbilirubin im Serum $\leq 1,5 \times$ ULN (oder $\leq 3 \times$ ULN bei Patienten mit Gilbert-Syndrom), außer bei Patienten mit nachgewiesener Lymphombeteiligung von Leber oder Bauchspeicheldrüse $\leq 3 \times$ ULN <p>12. LVEF im Normalbereich (d. h. > 50 % bei Beurteilung durch transthorakale Echokardiografie oder > 45 % bei Beurteilung durch Isotopenmethode (MUGA-Scan)).</p> <p>13. Patienten müssen in der Lage sein, eine angemessene Prophylaxe und/oder Therapie für thromboembolische Ereignisse zu erhalten (Aspirin, niedermolekulares Heparin oder direkte orale Antikoagulantien) Patienten mit einer kurativen Antikoagulantientherapie können eingeschlossen werden. Ein Patient mit</p>
--	---

	<p>tiefer Venenthrombose aufgrund eines Kompressionssyndroms ist geeignet, wenn eine kurative Antikoagulationstherapie mindestens 1 Woche vor Beginn der Studienbehandlung begonnen wurde:</p> <p>Niedermolekulares Heparin zu Beginn der Behandlung ist möglich, dann direkte orale Antikoagulation entsprechend der lokalen Praxis.</p> <p>14. Patienten müssen in der Lage sein, den Zeitplan der Studientermine und andere Anforderungen des Prüfplans einzuhalten.</p> <p>15. Negativer SARS-CoV-2-Test innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung. Auch ein Antigen-Schnelltest ist zulässig. Wenn ein Patient vor der Randomisierung einen positiven SARS-CoV-2-Test hat, sollte ein weiterer Test durchgeführt werden, der innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Behandlung negativ sein muss.</p> <p>16. Negativer HIV-Test vor der Randomisierung, mit der folgenden Ausnahme: Patienten mit einem positiven HIV-Test vor der Randomisierung sind für die Teilnahme geeignet, sofern sie seit mindestens 4 Wochen eine stabile antiretrovirale Therapie erhalten, eine CD4-Zahl von ≥ 200 Zellen/μL haben, eine nicht nachweisbare Viruslast aufweisen und innerhalb der letzten 12 Monate keine opportunistische Infektion, die auf AIDS zurückzuführen ist, aufgetreten ist.</p> <p>17. Für gebärfähige Frauen (WOCBP) (siehe Abschnitt 14.7):</p> <ul style="list-style-type: none"> • muss ein negatives Ergebnis eines Schwangerschaftstests (hochempfindlicher Serum Schwangerschaftstest) beim Screening und innerhalb von 7 Tagen vor Beginn der Studienbehandlung vorliegen. • müssen sich verpflichten, nicht schwanger zu werden oder zu stillen und während der Studienteilnahme sowie mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis Lenalidomid (falls zutreffend), 3 Monate nach der letzten Dosis Mosunetuzumab und Tocilizumab (falls zutreffend), 12 Monate nach der letzten Dosis CHOP (falls zutreffend), 6 Monate nach der letzten Dosis von Bendamustin (falls zutreffend), 12 Monate nach der letzten Dosis Rituximab (falls zutreffend) und 18 Monate nach der letzten Dosis Obinutuzumab (falls zutreffend) eine hochwirksame Methode der Empfängnisverhütung anzuwenden. <p>18. Für Männer (siehe Abschnitt 14.7): Einwilligung, sexuell abstinenter zu sein (Verzicht auf heterosexuellen Geschlechtsverkehr) oder ein Kondom zu verwenden und Verpflichtung, auf Samenspenden zu verzichten, wie unten definiert: Männer mit einer gebärfähigen oder schwangeren Partnerin müssen während des Behandlungszeitraums (einschließlich Zeiträumen mit Behandlungsunterbrechung) sexuell abstinenter bleiben oder für mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis von Lenalidomid (falls zutreffend), 2 Monate nach der letzten Dosis von Tocilizumab (falls zutreffend), 6 Monate nach der letzten CHOP (falls zutreffend), 3 Monate nach der letzten Dosis von Bendamustin (falls zutreffend), 12 Monate nach der letzten Dosis von Rituximab (falls zutreffend) und 3 Monate nach der letzten Dosis von Obinutuzumab (falls zutreffend) ein Kondom verwenden.</p>
--	---

	<p>19. Patienten, die durch ein Sozialversicherungssystem abgedeckt sind (Frankreich)</p> <p>20. Patient, der eine der offiziellen Landessprachen versteht und spricht, es sei denn, die lokalen Vorschriften lassen unabhängige Übersetzer zu.</p>
Ausschlusskriterien	<p>Patienten, die eines der folgenden Kriterien erfüllen, sollten von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Follikuläres Lymphom Grad 3b gemäß WHO-Klassifikation 2016¹² oder follikuläres großzelliges B-Zell-Lymphom gemäß WHO-Klassifikation 2022¹³. 2. Verdacht oder klinische Anzeichen für ein transformiertes Lymphom zum Zeitpunkt der Aufnahme mittels Beurteilung durch den Prüfarzt (z. B. hoher SUV-Wert in mindestens einer Läsion, die nicht biopsiert wurde und nicht mit dem SUV der biopsierten Läsion übereinstimmt (mindestens das Doppelte des durchschnittlichen SUV), LDH > 2,5 x ULN, insbesondere im Zusammenhang mit einer schnell fortschreitenden Erkrankung usw. <i>(Bitte wenden Sie sich an den Sponsor, um eine mögliche Aufnahme von Grenzfällen oder Zweifel zu besprechen)</i> 3. Vorherige lokale Strahlentherapie für das FL. 4. Vorgeschichte eines anderen Lymphoms. 5. Unkontrollierter symptomatischer Pleura- oder seröser Erguss, der eine dringende Behandlung innerhalb von 48 Stunden erfordert <i>(Patienten mit kontrollierter Erkrankung nach adäquater pleuraler/seröser Drainage und/oder effektivem pleurX™ oder ähnlichem System sind für die Teilnahme geeignet)</i>. 6. Unkontrollierte symptomatische Ureterohydronephrose, die zu Nierenversagen führt <i>(Patienten mit adäquater Behandlung, d. h. Ureterkatheter oder Harnleiterschleife (Doppel-J-Schleife), die eine Kontrolle des Nierenversagens ermöglicht, sind für die Teilnahme geeignet)</i>. 7. Symptomatische lymphatische epidurale Läsion <i>(Patienten, deren Erkrankung mittels Neurochirurgie oder eine Kurzzeitbehandlung mit Steroiden kontrolliert wird, sind für die Teilnahme geeignet)</i>. 8. Anwendung von Standard- oder experimentellen Krebsmedikamenten innerhalb von 42 Tagen vor Beginn (Tag 1) der Studienbehandlung. 9. Jegliche Kontraindikation für Medikamente, die in den Behandlungskontrollarmen der Studie oder in den Zusatzmedikamenten enthalten sind. 10. Systemische Immunsuppressiva (einschließlich u. a. Cyclophosphamid, Azathioprin, Methotrexat, Thalidomid und Anti-Tumor-Nekrosefaktor-Wirkstoffe) oder Kortikosteroid > 1mg/kg/Tag Prednison oder Äquivalent innerhalb von 10 Tagen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung. Eine systemische Kortikosteroidbehandlung < 20 mg/Tag Prednison oder Äquivalent, inhalative Kortikosteroide und Mineralokortikoide zur Behandlung einer orthostatischen Hypotonie sind zulässig. Eine einmalige Gabe von Dexamethason gegen Übelkeit oder B-Symptome ist zulässig. 11. Patienten, die einen abgeschwächten Lebendimpfstoff innerhalb von 4 Wochen vor der ersten Dosis der Studienbehandlung erhalten haben oder bei denen zu erwarten ist, dass ein solcher abgeschwächter Lebendimpfstoff während des Studienzeitraums oder innerhalb von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Studienbehandlung benötigt wird.

	<p>12. Größere chirurgische Eingriffe (mit Ausnahme der chirurgischen Dokumentation des FL) innerhalb von 28 Tagen vor der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung.</p> <p>13. Seropositiv für oder aktive virale Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV):</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ HBsAg positiv ▪ HBsAg negativ, Anti-HBs positiv und/oder Anti-HBc positiv und Nachweis von Virus-DNA <p><i>(Patienten, die HBsAg negativ, Anti-HBs positiv und/oder Anti-HBc positiv, aber DNA-Virus negativ sind, sind für die Teilnahme geeignet. Sie sollten behandelt werden und in regelmäßigen Abständen Tests durchführen, wie in Abschnitt 10.9.1.1 beschrieben; Patienten, die aufgrund einer Hepatitis-B-Impfung in der Vergangenheit seropositiv sind (Anti-HBs positiv), sind für die Teilnahme geeignet).</i></p> <p>14. Hepatitis-C seropositive Patienten oder Patienten mit aktiver HCV-Infektion <i>(Patienten mit positivem HCV-Antikörpernachweis und RNA-Virus negative Patienten sind für die Teilnahme geeignet).</i></p> <p>15. Bekannte oder vermutete Überempfindlichkeit gegen in CHO-Zellen hergestellte Biopharmazeutika oder einen Bestandteil der Mosunetuzumab-, Anti-CD20-mAk-, Tocilizumab-, Lenalidomid-Formulierung, einschließlich Mannitol oder gegen einen der Hilfsstoffe.</p> <p>16. Organtransplantierte Patienten oder allogene Stammzelltransplantation (SCT) in der Vorgeschichte.</p> <p>17. Aktive behandlungsbedürftige Autoimmunerkrankung.</p> <p>18. Anamnestisch bekannte Autoimmunerkrankung, wie u. a. Myasthenia gravis, Myositis, Autoimmunhepatitis, systemischer Lupus erythematodes, rheumatoide Arthritis, entzündliche Darmerkrankungen, vaskuläre Thrombose in Verbindung mit Antiphospholipid-Syndrom, Granulomatose mit Polyangiitis, Sjögren-Syndrom, Guillain-Barré-Syndrom, multiple Sklerose, Vaskulitis oder Glomerulonephritis.</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patienten mit einer autoimmunbedingten Schilddrüsenunterfunktion, die eine stabile Dosis Schilddrüsenersatzhormone erhalten, können für die Teilnahme geeignet sein. ▪ Patienten mit kontrolliertem Typ-1-Diabetes mellitus unter Inulinregime sind für die Teilnahme an der Studie geeignet. ▪ Patienten mit einer krankheitsbedingten Immunthrombozytopenie oder einer autoimmunhämolytischen Anämie können für die Teilnahme geeignet sein. ▪ Patienten mit einer weit zurückliegenden oder gut kontrollierten Autoimmunerkrankung mit einem behandlungsfreien Intervall von 12 Monaten ohne immunsuppressive Therapie können nach Prüfung und Diskussion mit dem klinischen Monitor für die Teilnahme geeignet sein. <p>19. Patienten mit einer aktiven Infektion, wie z. B. einer bekannten aktiven bakteriellen, viralen (einschließlich SARS-CoV-2), pilzartigen, mykobakteriellen, parasitären oder sonstigen Infektion (ausgenommen Pilzinfektionen des Nagelbetts), einer bekannten oder vermuteten chronischen aktiven Epstein-Barr-Virus (EBV)-Infektion, sind ausgeschlossen.</p>
--	--

	<p>20. Anzeichen einer signifikanten Begleiterkrankung, die die Einhaltung des Prüfplans oder die Interpretation der Ergebnisse beeinflussen könnte, wie etwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen [z. B. objektiv feststellbare Herzerkrankungen der Klasse C oder D (vgl. Classes of Heart Failure American Heart Association)], Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate, Herzrhythmusstörungen oder instabile Angina pectoris) ▪ Signifikante Lungenerkrankung (z. B. obstruktive Lungenerkrankung oder Bronchospasmus in der Krankengeschichte) ▪ Klinisch signifikante Lebererkrankung in der Krankengeschichte, einschließlich viraler oder anderer Hepatiden oder Zirrhose ▪ Aktuelle oder frühere Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS), wie Schlaganfall, Epilepsie, zerebrale Vaskulitis oder neurodegenerative Erkrankungen. Patienten mit einem Schlaganfall in der Krankengeschichte, die im letzten Jahr keinen Schlaganfall oder eine transitorische ischämische Attacke erlitten haben und nach Einschätzung des Prüfarztes keine bleibenden neurologischen Defizite aufweisen, sind für die Teilnahme geeignet. Patienten mit Epilepsie in der Krankengeschichte, die in den letzten 2 Jahren mit oder ohne Antiepileptika anfallsfrei waren, können für die Teilnahme geeignet sein. <p>21. Krankengeschichte einer bestätigten progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML)</p> <p>22. Anamnestisch bekannte oder vermutete hämophagozytische Lymphohistiozytose.</p> <p>23. Krankengeschichte mit Erythema multiforme, Hautausschlag Grad ≥ 3 oder Blasenbildung nach vorheriger Behandlung mit immunmodulatorischen Derivaten.</p> <p>24. Krankengeschichte mit interstitieller Lungenerkrankung (ILD), medikamenteninduzierten und autoimmunen Lungenerkrankungen</p> <p>25. Aktive maligne Erkrankungen, die nicht im Rahmen dieser Studie behandelt werden. Maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte, es sei denn, der Patient ist seit ≥ 3 Jahren krankheitsfrei. Patienten mit der/den folgenden Vorgeschichte/Begleiterkrankungen sind jedoch für die Teilnahme geeignet:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Lokalisierter nichtmelanozytärer Hautkrebs. ▪ Carcinoma in situ des Gebärmutterhalses. ▪ Carcinoma in situ der Brust. ▪ Histologischer Zufallsbefund von Prostatakrebs (T1a oder T1b gemäß Tumor Node Metastasis [TNM] Klassifikation) oder Prostatakrebs, der mit kurativer Absicht behandelt wurde. <p>26. Vorhandensein oder Vorgeschichte eines Lymphoms mit ZNS- bzw. meningealer Beteiligung</p> <p>27. Schwangere Frauen bzw. Frauen, die planen schwanger zu werden oder stillen.</p> <p>28. Jegliche signifikanten Gesundheitszustände, einschließlich des Vorliegens von Laborauffälligkeiten oder psychiatrischen Erkrankungen, die den</p>
--	---

	<p>Patienten einem inakzeptablen Risiko aussetzen, wenn er an der Studie teilnimmt, und die wahrscheinlich die Teilnahme an dieser klinischen Studie (gemäß der Entscheidung des Prüfarztes) oder die Fähigkeit zur Interpretation der Daten aus der Studie beeinträchtigen.</p> <p>29. Personen, denen durch eine gerichtliche oder behördliche Entscheidung ein Freiheitsentzug auferlegt wurde.</p> <p>30. Personen, die ohne ihre Einwilligung in ein Krankenhaus eingewiesen wurden.</p> <p>31. Erwachsene Person unter gesetzlichem Schutz.</p> <p><i>Hinweis: Bezüglich Punkt 29.: Wenn ein individueller Nutzen für diese Patienten besteht, muss die Ethikkommission von Fall zu Fall informiert werden.</i></p>
<p>Geplante Beurteilungen/Untersuchungen</p>	<p><u>Bei Studienbeginn (innerhalb von 6 Wochen vor der Randomisierung, außer für Biopsie innerhalb von 6 Monaten und SARS-CoV-2-Tests innerhalb von 7 Tagen):</u></p> <p>✓ <u>Screening-Beurteilungen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Patientenmerkmale (Alter, Geschlecht, Körpergewicht und -größe, BSA) • Klinische Untersuchung (einschließlich Tumorbeurteilung) • Relevante medizinische Vorgeschichte einschließlich COVID-19-Impfstatus • Erfassung von Begleitmedikamenten, die innerhalb von 8 Tagen vor Beginn der Behandlung angewendet wurden • NHL-Anamnese • Staging: Ann-Arbor-Stadium und FLIPI1- und FLIPI2-Scores • Vitalparameter (Herzfrequenz, Blutdruck, Körpertemperatur) • B-Symptome • ECOG-Performance-Status • Großes Blutbild: Hämoglobin, Thrombozyten, Anzahl der weißen Blutkörperchen (WBC) mit Monozyten, absolute Neutrophilenzahl (ANC), absolute Lymphozytenzahl (ALC), anormale Lymphomzellen • Biochemie: Kalium, Magnesium, Kreatinin, gemessene Kreatinin-Clearance nach der MDRD/Cockcroft-Gault-Formel, Gesamt- und direktes Bilirubin, ALT, AST, alkalische Phosphatasen • Durchflusszytometrie für T/B/NK-Zellen (optional) • Laktat-Dehydrogenase (LDH) • Beta-2-Mikroglobulin • Schilddrüsenstimulierendes Hormon (TSH) • Serumschwangerschaftstest für gebärfähige Frauen • Serum-Elektrophorese • HIV, HBV (HBsAg, Anti-HBsAg, Anti-HBcAk und Virus-DNA) und HCV (mit Virus-RNA) Serologien • Ein SARS-CoV-2-Test mittels Antigen oder PCR ist innerhalb von 7 Tagen vor der Randomisierung erforderlich. • Cytomegalovirus (CMV) mittels PCR • Epstein Barr (EBV) mittels PCR nur wenn klinisch indiziert • EKG • Transthorakale Echokardiografie zur Bestimmung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF); die Isotopenmethode (MUGA-Scan) kann nur bei Patienten angewendet werden, deren LVEF nicht durch Echokardiografie bestimmt werden kann • CT-Scan von Hals, Thorax und Abdomen/Becken (CT-NCAP) mit intravenösem Kontrastmittel (falls keine Kontraindikation besteht) • ¹⁸FDG-PET-Scan. • Die Biopsie des Tumorgewebes ist zu Studienbeginn für die zentrale Überprüfung zur Bestätigung der Diagnose eines Lymphoms (siehe Abschnitt 11.2) und für ergänzende Studien der Erkrankung obligatorisch.

Tumormaterial sollte bei allen Patienten **innerhalb von 6 Monaten** vor Behandlungsbeginn entnommen werden.

FFPE-Blöcke (Formalin-Fixed Paraffin-Embedded) (aus der chirurgischen Biopsie von Tumorgewebe oder aus allen Kernnadelbiopsien) **müssen mit allen** histologischen und immunhistochemischen Objektträgern eingesandt werden.

Wenn der FFPE-Block nicht verfügbar ist, muss eine neue Biopsie entnommen werden.

Cryostor®: sehr empfehlenswert

- Bei einer chirurgischen Biopsie von Tumorgewebe: Lagerung von mindestens 2x 6 Stück 2mm³ Gewebe in 2 Kryoröhrchen (6 Stück in jedem Röhrchen)
- Bei Kernnadelbiopsien: 4 Kernnadelbiopsien, gelagert in mindestens 4 Kryoröhrchen (1 Kernnadelbiopsie in jedem Röhrchen)
- Eine Knochenmarkbiopsie ist **zu Studienbeginn für die Stratifizierung des Patienten obligatorisch und sollte innerhalb von 6 Monaten vor Behandlungsbeginn durchgeführt werden.**

Senden Sie FFPE-Blöcke und Standard-Objektträger für Histologie und Immunhistochemie.

Wenn der FFPE-Block nicht verfügbar ist, werden Standard-Objektträger für Histologie und Immunhistochemie sowie 10 ungefärbte Superfrost-Objektträger angefordert. Knochenmarkaspirat wird **als Ersatz** für die Knochenmarkbiopsie nicht akzeptiert.

✓ Randomisierung

✓ Während der Studienbehandlung

- **Untersuchungen während der Induktions- und Erhaltungszyklen**
- Klinische Untersuchung
- Körpergewicht
- Vitalparameter (Puls, Blutdruck, Temperatur)
- B-Symptome
- ECOG-Performance-Status
- Großes Blutbild
- Biochemische Tests
- LDH
- TSH (falls klinisch indiziert)
- Serum-Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen
- EKG bei Z3T1 im experimentellen Arm
- Fragebögen zur Lebensqualität nur an Z1T1, vor Verabreichung der Behandlung
- Proben für PK/ADA-Analysen (obligatorisch für 125 Patienten)
- Proben für Biobanken und biologische Studien (nach Unterzeichnung einer separaten Einwilligung durch den Patienten)
- Erfassung der angewendeten Begleitmedikation
- Erfassung von UE/SUE/AESI

✓ Bei Beurteilungen

• **Untersuchungen bei M6- und M12-Beurteilungen**

- Durchflusszytometrie für T/B/NK-Zellen (optional)
- Serum-Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen
- Serum-Elektrophorese
- CT des Brustkorbs, Abdomens und des Beckens mit intravenösem Kontrastmittel (wenn keine Kontraindikation vorliegt)
- ¹⁸FDG-PET-Scan.

	<ul style="list-style-type: none"> • Beurteilung des Ansprechens der Erkrankung nach Lugano-Kriterien 2014 (PET-CT-basiertes Ansprechen) • Knochenmarkbiopsie: <ul style="list-style-type: none"> ✓ Bei der M6-Beurteilung: nur obligatorisch für Patienten mit betroffenem Knochenmark zu Studienbeginn und mit PET-basierter CMR bei dieser Beurteilung, um die CR gemäß Lugano 2014 Bei der M12-Untersuchung: nur verpflichtend für Patienten mit betroffenem Knochenmark zu Studienbeginn, die bei M6-Evaluation noch beteiligt sind oder fehlen, und mit PET-basierter CMR bei dieser Beurteilung, um die CR gemäß Lugano 2014 zu bestätigen • QoL-Fragebögen • Proben für Biobanken und biologische Studien (nach Unterzeichnung einer separaten Einwilligung durch den Patienten) • Erfassung der angewendeten Begleitmedikation • Erfassung von UE/SUE/AESI <p>• Untersuchungen bei M18- und M24-Beurteilungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Durchflusszytometrie für T/B/NK-Zellen (optional) • Serum-Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen • CT des Brustkorbs, Abdomens und des Beckens mit intravenösem Kontrastmittel (wenn keine Kontraindikation vorliegt) • Beurteilung des Ansprechens der Erkrankung nach Lugano-Kriterien 2014 (PET-CT-basiertes Ansprechen) • Knochenmarkbiopsie: obligatorisch nur für Patienten mit betroffenem Knochenmark zu Studienbeginn, die bei der vorherigen Bewertung noch beteiligt waren, und mit PET-basierter CMR bei dieser Untersuchung, um die CR gemäß Lugano 2014 zu bestätigen • QoL-Fragebögen • Proben für PK/ADA-Analysen (obligatorisch für 125 Patienten) • Proben für Biobanken und biologische Studien (nach Unterzeichnung einer separaten Einwilligung durch den Patienten) • Erfassung der angewendeten Begleitmedikation • Erfassung von UE/SUE/AESI <p>• Untersuchungen, die am Ende der Behandlung (M30) oder bei vorzeitigem Abbruch der Behandlung durchgeführt wurden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Klinische Untersuchung • Körpergewicht • Vitalfunktionen • B-Symptome • ECOG Performance-Status • Großes Blutbild • Biochemische Tests • LDH • Durchflusszytometrie für T/B/NK-Zellen (optional) • TSH (falls klinisch indiziert) • Serum-Schwangerschaftstest für gebärfähige Frauen • Serum-Elektrophorese • EKG • CT des Brustkorbs, Abdomens und des Beckens mit intravenösem Kontrastmittel (wenn keine Kontraindikation vorliegt) • ¹⁸FDG-PET-Scan. • Beurteilung des Ansprechens der Erkrankung nach Lugano-Kriterien 2014 (PET-CT-basiertes Ansprechen) • Knochenmarkbiopsie: obligatorisch nur für Patienten mit betroffenem Knochenmark zu Studienbeginn, die bei der vorherigen Bewertung noch beteiligt waren, und mit PET-basierter CMR bei dieser Untersuchung, um die CR gemäß Lugano 2014 zu bestätigen • QoL-Fragebögen
--	---

- Proben für PK/ADA-Analysen (obligatorisch für 125 Patienten)
- Proben für Biobanken und biologische Studien (nach Unterzeichnung einer separaten Einwilligung durch den Patienten)
- Erfassung der angewendeten Begleitmedikation
- Erfassung von UE/SUE/AESI bis zu 90 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung, es sei denn, es wird eine neue Lymphom-Behandlung durchgeführt; alle damit verbundenen SUE, die nach 90 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung auftreten

✓ **Nach der Behandlung**

• **Bei Nachbeobachtungsbesuchen durchgeführte Untersuchungen**

- Klinische Untersuchung
- Körpergewicht
- B-Symptome
- ECOG Performance-Status
- Großes Blutbild
- LDH
- TSH (falls klinisch indiziert)
- Serum-Elektrophorese
- CT des Brustkorbs, Abdomens und des Beckens mit intravenösem Kontrastmittel (wenn keine Kontraindikation vorliegt)
- Fragebögen zur Lebensqualität beim zweiten Besuch (6 Monate nach der EOT-Beurteilung)
- Erfassung von UE/SUE/AESI bis zu 90 Tage nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung, es sei denn, es wird eine neue Lymphom-Behandlung durchgeführt; alle damit verbundenen SUE, die nach 90 Tagen nach der letzten Verabreichung der Studienbehandlung auftreten

• **Untersuchungen im Falle eines Rezidivs/einer Progression:**

- Klinische Untersuchung
- Großes Blutbild
- LDH
- ¹⁸FDG-PET-Scan.
- Beurteilung des Ansprechens der Erkrankung nach Lugano-Kriterien 2014 (PET-CT-basiertes Ansprechen)
- Krankheitsprogression basiert auf der ersten Untersuchung, die auf ein Fortschreiten der Erkrankung hinweist, aber es muss ein CT-Scan von Thorax, Abdomen und Becken mit intravenösem Kontrastmittel (wenn keine Kontraindikation vorliegt) durchgeführt werden
- Eine pathologische Bestätigung durch eine chirurgische Biopsie von Tumorgewebe (FFPE-Block) oder eine Stanzbiopsie für Morphologie und Immunchemie wird dringend empfohlen, insbesondere bei Verdacht auf eine Transformation:

Wenn der FFPE-Block nicht verfügbar ist, sollte eine neue Biopsie entnommen werden

Cryosstor® dringend empfohlen

- Im Falle einer chirurgischen Biopsie von Tumorgewebe: Lagerung von mindestens 2 x 6 Gewebestücken von 2 mm³ in 2 Kryoröhrchen (6 Stück in jedem Röhrchen) im Falle von Stanzbiopsien: 4 Stanzbiopsien, gelagert in mindestens 4 Kryoröhrchen (1 Stanzbiopsie in jedem Röhrchen)
 - Eine Knochenmarkbiopsie wird dringend empfohlen, ebenso wie Standard-Objektträger für Histologie und Immunhistochemie.
- Wenn der FFPE-Block nicht verfügbar ist: Standard-Objektträger für Histologie und Immunhistochemie sowie 10 ungefärbte Superfrost-Objektträger werden angefordert. Knochenmarkaspirate können bei Rezidiv/Progression nicht als Ersatz für eine FFPE-Biopsie akzeptiert werden.
- Proben für PK/ADA-Analysen (obligatorisch für 125 Patienten)

	<ul style="list-style-type: none"> • Proben für Biobanken und biologische Studien (nach Unterzeichnung einer separaten Einwilligung durch den Patienten) • Untersuchungen nach Krankheitsprogression (Überlebens-Follow-up): • Überlebensstatus • Art der Folgebehandlung nach erster Progression und Ansprechen gemäß den Lugano 2014-Ansprechkriterien (mit Datum) • Mindestens zweite Progression (mit Datum) und klinische Faktoren • Sekundäres Primärmalignom/Zweitmalignom (Secondary Primary Malignancy, SPM) • UE/SUE/AESI (im Zusammenhang mit der Behandlung oder nicht), die bis zu 90 Tage nach der letzten Verabreichung der Prüfpräparate erfasst wurden, es sei denn, es wird eine neue Lymphom-Behandlung durchgeführt • Ab 90 Tagen nur noch SUE, auch wenn eine neue Lymphom-Behandlung durchgeführt wird. • Fragebögen zur Lebensqualität 6 Monate und 12 Monate nach der Progression
Dauer der Studie	<p>Die Patienten werden etwa 34 Monate lang in die Studie aufgenommen. Die Behandlung umfasst eine Induktionssphase, gefolgt von einer Erhaltungsphase, je nach dem den Patienten zugewiesenen Behandlungsarm.</p> <p>Die Patienten werden bis zu 7 Jahre nach dem letzten randomisierten Patienten nachbeobachtet. Die Gesamtdauer der Studie beträgt daher etwa 10 Jahre.</p> <p>Voraussichtliche Meilensteine:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Randomisierung erster Patient (FPFV): Q2 2024 oder spätestens 1 Jahr nach der formellen Roche-Vereinbarung - Letzter randomisierter Patient (LPFV): Etwa 34 Monate nach FPFV - Zuletzt behandelter Patient (Ende der Erhaltungsphase): 30 Monate nach LPFV - Studienende (LPLV): 7 Jahre nach LPFV <p>Die Studie wird beendet, wenn alle randomisierten Patienten mindestens 7 Jahre lang nachbeobachtet wurden (oder die Studie vorzeitig abgebrochen wurde).</p>
Sicherheitsüberlegungen – Pharmakovigilanz	<p>AESI (siehe unten) und alle anderen UE unabhängig vom Grad (CTCAE – Version 5.0 oder ASTCT CRS-Einstufung¹⁴), unabhängig vom Zusammenhang mit einem Prüfpräparat (d. h. Mosunetuzumab, Lenalidomid, Rituximab oder Obinutuzumab, CHOP oder Bendamustin), die ab der ersten Verabreichung des Prüfpräparats bis zu 90 Tage nach der letzten definitiven Verabreichung des Prüfpräparats auftreten, werden in den UE-Seiten des eCRF aufgezeichnet.</p> <p>Die folgenden UE gelten als von besonderem Interesse und erfordern die Aufmerksamkeit des Prüfarztes, wenn sie auftreten (siehe Abschnitt 14.5), und müssen unabhängig von den Schwerekriterien im eCRF gemeldet werden, und zwar ab dem Datum der ersten Verabreichung des Prüfpräparats bis 90 Tage nach der letzten definitiven Verabreichung des Prüfpräparats (d. h. Mosunetuzumab, Lenalidomid, Rituximab oder Obinutuzumab, CHOP oder Bendamustin).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fälle potenzieller arzneimittelbedingter Leberschäden, die einen erhöhten ALT- oder AST-Wert in Kombination mit einem erhöhten Bilirubin oder einer klinischen Gelbsucht im Sinne von Hy's Gesetz aufweisen - AST-, ALT- oder Gesamtbilirubin-Erhöhung Grad ≥ 3 CTCAE

- Zytokinfreisetzungssyndrom (CRS) \geq Grad 2 gemäß der Einstufung der American Society for Transplantation and Cellular Therapy (ASTCT) für CRS (siehe Anhang 11: ASTCT CRS-Einstufung für die Definition des CRS)
- Neurotoxizität, einschließlich ICANS, Grad \geq 2, und periphere Neuropathie Grad \geq 3 CTCAE
- Tumorlyse-Syndrom (TLS) Grad \geq 3 CTCAE (per definitionem)
- Jeder Verdacht auf hämophagozytische Lymphohistiozytose
- Tumorentzündung oder Tumor-Flare Grad \geq 2 CTCAE
- Febrile Neutropenie Grad \geq 3 CTCAE (per definitionem)
- Disseminierte intravasale Gerinnung Grad \geq 2 CTCAE (per definitionem)
- Lungentoxizität jeglichen Grades (z. B. Pneumonitis jeglichen Grades, interstitielle Lungenerkrankung, Lungenfibrose, organisierende Pneumonie usw.)
- Venöse und arterielle thromboembolische Ereignisse Grad \geq 3 CTCAE
- Stevens-Johnson-Syndrom, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), toxische epidermale Nekrolyse Grad \geq 3 CTCAE
- Niereninsuffizienz, Nierentubulusnekrose Grad \geq 3 CTCAE
- Hyperthyreose und Hypothyreose Grad \geq 3 CTCAE
- Zweimalignome (SPM) jeglichen Grades: Sollten ebenfalls als SUE gemeldet werden (siehe Abschnitt 14.3)

- Verdacht auf Übertragung eines Infektionserregers durch das Prüfpräparat
Anzeichen, Symptome und körperliche Befunde, die auf ein Lymphom oder eine Progression des Lymphoms hinweisen, sind nicht als „unerwünschtes Ereignis“ zu melden.

UE, die nach der Verabreichung einer neuen Lymphom-Behandlung auftreten, sind nicht zu melden.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), die ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis 90 Tage nach der letzten definitiven Verabreichung der Prüfpräparate (Mosunetuzumab, Lenalidomid, Rituximab oder Obinutuzumab, CHOP oder Bendamustin) auftreten, werden unabhängig vom Zusammenhang mit den Prüfpräparaten gemeldet. Ein SUE, das nach diesem Zeitpunkt, einschließlich der Nachbeobachtungsphase auftritt, wird nur dann gemeldet, wenn es mit der Verabreichung der Studienbehandlungen im Zusammenhang steht (d. h. Mosunetuzumab, Lenalidomid, Rituximab oder Obinutuzumab, CHOP, Bendamustin).

Ein **unabhängiges Datenüberwachungskomitee (IDMC)** wird beauftragt, die Sicherheit von Mosunetuzumab in Kombination mit Lenalidomid im Vergleich zu Anti-CD20-mAk + Chemotherapie zu beurteilen und dem Sponsor Empfehlungen im Hinblick auf etwaige Sicherheitsbedenken zu geben. Das IDMC tritt jedes Jahr zusammen, beginnend 6 Monate nach der ersten Randomisierung und bis der letzte Patient die Behandlung einschließlich der Erhaltungsphase abgeschlossen hat.

	<p>Dieses Komitee wird auch die Zwischenergebnisse des primären Endpunkts beurteilen.</p> <p>Das IDMC setzt sich aus mindestens drei unabhängigen Mitgliedern zusammen, darunter zwei Experten für NHL/HL und ein Statistiker.</p> <p>Einzelheiten zu den IDMC-Aktivitäten und -Sitzungen werden in einer separaten IDMC-Charta beschrieben.</p>
Registrierung in der Studie und Randomisierung	<p>Sobald der Patient seine schriftliche Einwilligung erteilt hat, kann er in die Screening-Phase eintreten, die bis zu 6 Wochen dauern darf. Vor der Randomisierung wird der Prüfarzt aufgefordert, seine Wahl aus der Liste der zulässigen Standard-Immunchemotherapiebehandlungen im Falle der Zuteilung zum Kontrollarm anzugeben.</p> <p>Darüber hinaus wird der Patient während der Screening-Phase Sicherheits- und anderen Untersuchungen unterzogen, um festzustellen, ob die Studie für ihn infrage kommt, und er wird nach dem Zufallsprinzip entweder dem experimentellen oder dem Kontrollarm zugeteilt.</p> <p>Die Patienten werden in einem Verhältnis von 1:1 mittels eines permutierten Block-Randomisierungsschemas unter Verwendung eines IWRS-Systems in die Behandlungsarme randomisiert. Die Randomisierung wird nach FLIPI (2 vs. 3-5) und Ausdehnung der größten Läsion (≤ 6 vs. > 6 cm) wie folgt stratifiziert:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. FLIPI 2 und Ausdehnung der größten Läsion ≤ 6 2. FLIPI 2 und Ausdehnung der größten Läsion > 6 3. FLIPI 3-5 und Ausdehnung der größten Läsion ≤ 6 4. FLIPI 3-5 und Ausdehnung der größten Läsion > 6
Statistische Überlegungen	<p style="text-align: center;">ANALYSESET</p> <p>Das Intent-to-Treat-(ITT)Set wird alle Patienten umfassen, die ihre Patienteninformation und Einwilligungserklärung unterzeichnet haben und unabhängig von der Verabreichung des Prüfpräparats randomisiert wurden. Die Patienten werden auf der Grundlage der per Randomisierung zugewiesenen Behandlungsgruppe analysiert. Dieses Set wird für demografische/Baseline-Eigenschaften und Analysen der Wirksamkeitsendpunkte verwendet.</p> <p>Das Per-Protocol-Set (PP) wird Patienten im ITT-Set ohne schwerwiegende Verletzungen des Prüfplans umfassen. Die Patienten werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert. Dieses Set wird zur unterstützenden Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts verwendet.</p> <p>Größere Prüfplanabweichungen werden in SAP definiert.</p> <p>Das Safety-Set umfasst alle Patienten, die mindestens eine Dosis eines der Prüfpräparate (Lenalidomid oder Mosunetuzumab) oder die Behandlung nach Wahl des Prüfarztes erhalten haben. Dieses Set wird für die Sicherheitsanalyse verwendet. Die Patienten werden entsprechend der tatsächlich erhaltenen Behandlung analysiert.</p> <p>Das QOL-Set wird das ITT-Set sein, kann aber je nach analysierter Subskala und der Anzahl der Patienten mit verfügbaren Scores für diese Subskala variieren. Das Mindest-QoL-Set wird definiert als Patienten im ITT-Set mit mindestens einem Fragebogen, der zu Studienbeginn ausgewertet werden kann, sowie > 1 Beurteilung nach Studienbeginn.</p>

Das **PK/ADA-Set** umfasst ein Subset der mit Mosunetuzumab behandelten Patienten des ITT-Sets, die zu Studienbeginn und für ≥ 1 PK/ADA-Beurteilung nach Studienbeginn auswertbar sind. Patienten können aus der PK/ADA-auswertbaren Population ausgeschlossen werden, wenn Dosisverzögerungen/-unterbrechungen oder andere Faktoren/Prüfplanabweichungen die Interpretation der Ergebnisse beeinträchtigen.

BERECHNUNG DER STICHPROBENGROÖßE

Die Berechnung der Stichprobengröße wurde mit der EAST-Softwareversion 6.5 durchgeführt.

Die Annahmen sind die folgenden:

- Überlegenheitstest
- 3-Jahres-PFS in der Kontrollgruppe = 78,2 % (basierend auf einem Subset von GALLIUM-Patienten, 73,6 % im R-Chemo-Arm und 82,8 % im G-Chemo-Arm)
- 3-Jahres-PFS im experimentellen Arm = 85,2 %
- HR = 0,65
- H0: PFS im Kontrollarm = PFS im experimentellen Arm
- H1: PFS im experimentellen Arm > PFS im Kontrollarm
- zweiseitig, Alpha = 5 %
- Teststärke = 80 %
- Dropout: 5 % pro 12 Monate
- Randomisierungsverhältnis 1:1
- Eine Zwischenanalyse der frühzeitigen Wirksamkeit bei 75 % (130 Ereignisse mit Wirksamkeitsgrenze auf der Grundlage der Lan-DeMets Spending-Funktion mit Lan-DeMets-O'Brien-Fleming-Parametern)

Auf der Grundlage dieser Annahmen müssten für die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunkts 173 durch den IRC beurteilte PFS-Ereignisse im ITT-Set beobachtet werden.

Geht man von der Randomisierung von 790 Patienten auf der Grundlage einer ansteigenden Rekrutierungsrate aus (bis zu 30 Patienten pro Monat mit einer Anlaufphase), beträgt die Rekrutierungsdauer 34 Monate.

ANALYSEPLAN

Die Endpunkte für die Zeit bis zum Ereignis (time-to-event) werden anhand des ITT-Sets analysiert. Die Kaplan-Meier-Schätzung wird zur Verfügung gestellt. Die Brookmeyer-Crowley-Methode wird verwendet, um den 95%- Konfidenzintervall (CI) für den Median der Endpunkte zu berechnen. Die Kaplan-Meier-Methode wird zur Schätzung der Time-to-Event-Wahrscheinlichkeiten zu bestimmten Zeitpunkten (z. B. nach 1 Jahr, nach 2 Jahren usw.) zusammen mit dem Standardfehler und den entsprechenden 95%-CI unter Verwendung der Greenwood-Formel verwendet. Das stratifizierte Cox-Regressionsmodell wird zur Schätzung der Hazard Ratios (HR) und der zugehörigen 95%-CI verwendet. Die Stratifizierung wird anhand der Stratifizierungsfaktoren für die Randomisierung vorgenommen.

Für den primären Endpunkt PFS wird die Überlegenheit anhand des stratifizierten Log-Rank-Tests auf Basis der ITT-Population ermittelt.

Um die Gesamtfehlerrate vom Typ I bei einem zweiseitigen Signifikanzniveau von 5 % zu kontrollieren, wird das α -Risiko für die frühzeitige Wirksamkeitsanalyse angepasst.

Grenzen und p-Werte für primäre Wirksamkeitsendpunktanalysen

Analyse	PFS-Ereignisse	Kumulativer Alphafehler	Geschätzte Zeit seit FPI in Monaten (in Jahren)*	Grenze		
				HR		Zweiseitiger p-Wert
				Untere	Obere	
Zwischenanalyse des PFS	130	0,0194	55 (4,6 J)	0,664	1,507	0,01944
Primäre Analyse des PFS	173	0,05	70 (5,8 J)	0,736	1,358	0,0442

*Basierend auf 1.000 Simulationen

ZEITPUNKT DER ANALYSE

Es sind drei Wirksamkeitsanalysen geplant:

Frühzeitige Wirksamkeitsanalyse (Zwischenanalyse des PFS)

Die Analyse wird durchgeführt, wenn etwa 130 vom IRC beurteilte PFS-Ereignisse eingetreten und mindestens 55 Monate nach der Randomisierung des ersten Patienten vergangen sind. Zum Zeitpunkt des Auftretens etwa des 130. PFS-Ereignisses wird die mediane Nachbeobachtungszeit ab der Randomisierung auf mehr als 2,5 Jahre geschätzt.

Die primären Endpunkte für Wirksamkeit und Sicherheit werden analysiert. Wird beim primären Endpunkt eine statistische Signifikanz erreicht, werden zusätzlich sekundäre Wirksamkeitskriterien und explorative Kriterien (je nach Datenverfügbarkeit) analysiert.

Primäre Analyse des PFS

Sollte bei der Zwischenanalyse eine frühzeitige Wirksamkeit nachgewiesen werden, wird dies eine explorative Analyse.

Die Analyse wird durchgeführt, nachdem etwa 173 vom IRC beurteilte PFS-Ereignisse eingetreten sind, bzw. auf der Grundlage einer minimalen Nachbeobachtung ab der Randomisierung des letzten als klinisch relevant beurteilten Patienten. Zum Zeitpunkt des Auftretens des 173. PFS-Ereignisses wird die mediane Nachbeobachtungszeit auf etwa 4 Jahre geschätzt.

Analysiert werden primäre Wirksamkeitsendpunkte, sekundäre Wirksamkeitsendpunkte und Sicherheitsendpunkte. Je nach Datenverfügbarkeit werden explorative Kriterien analysiert.

Abschließende Analyse/Analyse am Ende der Studie

Eine Aktualisierung der Wirksamkeits- und Sicherheitskriterien wird am Ende der Studie vorgenommen.